



EDITORIAL

Biomarcadores séricos de lesão cerebral: proteína S100B, disfunção cognitiva e cirurgia não cardíaca de grande porte



Serum biomarkers of brain injury: S100B protein, cognitive dysfunction, and major non-cardiac surgery

A disfunção cognitiva a curto e longo prazo após cirurgia de grande porte está associada a risco aumentado de morbidade e mortalidade.¹ Déficit cognitivo associado a cirurgia, isto é, Disfunção Cognitiva Pós-Operatória (DCPO), tem prevalência alta. Em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, a DCPO está presente em mais de 50% dos pacientes na alta hospitalar e em cerca de 40% cinco anos após a cirurgia.² DCPO é uma condição frequente que pode ocorrer após qualquer tipo de cirurgia e é definida como redução no desempenho cognitivo medido por um conjunto de testes neuropsicológicos antes e após anestesia e cirurgia.³ Deve ser enfatizado que a DCPO pode comprometer diversas funções cognitivas, incluindo memória operacional, memória de longo-prazo, processamento de informações, atenção e flexibilidade cognitiva, conseqüentemente afetando a qualidade de vida.⁴ Embora a patogênese da DCPO não seja completamente entendida, existe crescente pesquisa experimental e translacional apontando para o papel crítico da neuroinflamação como mecanismo relevante subjacente da condição.⁵

Inflamação do Sistema Nervoso Central (SNC) pode desencadear disfunção ou morte dos neurônios, levando a aumento da concentração plasmática dos marcadores bioquímicos de lesão cerebral.⁶ Mais recentemente, vários marcadores bioquímicos plasmáticos de lesão cerebral foram estudados em animais e humanos, especialmente a proteína S100B.^{6–13} A S100B é uma proteína ácida que se liga ao cálcio, mais frequentemente encontrada em astrócitos e células de Schwann.^{14,15} Após lesão do SNC, as células gliais podem ser ativadas e a S100B é liberada para a circulação sanguínea. O aumento da concentração

plasmática de S100B pode refletir lesão glial ou astrogliose reativa, eventos que podem estar relacionados a efeitos benéficos ou deletérios.⁹ Em especial, a concentração plasmática de proteína S100B pode estar aumentada após cirurgia cardíaca e não cardíaca.^{6–10} Conjuntamente, esses achados indicam a proteína S100B como potencial marcador bioquímico sérico de lesão do SNC.

Nesta edição da *Brazilian Journal of Anesthesiology*, um estudo interessante fornece novos dados da associação entre Déficit Cognitivo Pós-Operatório (DCPO) e concentração plasmática aumentada de proteína S100B em pacientes submetidos à Prostatectomia Radical Laparoscópica Robô-Assistida (PRRA).¹⁶ Nesse estudo, os autores incluíram 82 pacientes consecutivamente submetidos a PRRA e mediram as concentrações plasmáticas de proteína S100B no pré-operatório, após a indução anestésica, e 30 minutos e 24 horas do pós-operatório. Além disso, os autores aplicaram uma bateria de testes neuropsicológicos para avaliar a função cognitiva pré-operatória, e aos 7 dias e 3 meses pós-operatórios. Aproximadamente 30% dos pacientes apresentaram DCPO 7 dias após a cirurgia, e cerca de 10% aos 3 meses após a cirurgia. A concentração plasmática de proteína S100B estava significativamente aumentada 30 minutos e 24 horas após a cirurgia nos pacientes apresentando DCPO. É interessante que o estudo tenha demonstrado que a duração da anestesia também foi significativamente maior em pacientes que apresentaram DCPO até 3 meses após cirurgia quando comparados aqueles sem DCPO, e achado similar foi observado para a duração da posição de Trendelenburg em pacientes submetidos à PRRA. Assim, os autores concluíram que os níveis plasmáticos de

<https://doi.org/10.1016/j.bjan.2020.10.003>

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

proteína S100B estavam aumentados após PRRA, achado fortemente associado ao desenvolvimento de DCPO nessa população.¹⁶

Cirurgia e anestesia podem induzir resposta inflamatória sistêmica acentuada e ativação do sistema imunológico.^{5,17} A inflamação local associada a trauma cirúrgico é acompanhada por aumento nos mediadores inflamatórios sistêmicos.¹⁷ Vários desses compostos causam processos inflamatórios no SNC, levando a ativação de células gliais e resposta imune no cérebro.⁶ Quando ocorre inflamação excessiva do SNC, a liberação de citocinas pode causar disfunção de conexões sinápticas, toxicidade neural e disfunção cognitiva.¹⁷ Existe evidência considerável indicando que a resposta inflamatória possa estar envolvida na ocorrência de DCPO.^{5,18} Se considerarmos que a neuroinflamação tem sido associada a comprometimento cognitivo, podemos fazer a hipótese de que o mecanismo esteja envolvido na DCPO. Consequentemente, a quantificação dos níveis plasmáticos de proteína S100B e outros marcadores bioquímicos de lesão do SNC podem potencialmente identificar pacientes com déficit cognitivo associado a cirurgia e/ou anestesia.

Nos últimos anos, o uso disseminado de cirurgia robótica revolucionou a cirurgia urológica laparoscópica tradicional. Embora haja sucesso notável da técnica e aumento no número de casos realizados a cada ano, o debate sobre os benefícios e riscos da prostatectomia robótica continua.¹⁹ Para realizar o procedimento, o paciente precisa ser colocado em acentuada posição de Trendelenburg, em alguns casos por extenso período. Além disso, a insuflação de CO₂ para gerar pneumoperitônio aumenta a Pressão Intracraniana (PIC)¹⁹ e o anestesiológico precisa estar alerta ao manter pacientes nessas condições por tempo prolongado. Felizmente, existe evidência anterior indicando que a oxigenação cerebral e pressão de perfusão cerebral se mantêm acima de níveis normais em pacientes submetidos a PRRA.¹⁹

No manuscrito de Ozturk et al.¹⁶ são apresentadas considerações importantes quanto aos potenciais riscos da PRRA. Durante o procedimento, a combinação de pneumoperitônio com a posição de Trendelenburg acentuada pode afetar parâmetros cerebrovasculares, respiratórios e hemodinâmicos. Consequentemente, os autores afirmam que não é surpreendente a associação entre DCPO e marcadores de lesão de SNC em pacientes submetidos a PRRA. O desenvolvimento de DCPO após PRRA pode ser devido à combinação de vários fatores, incluindo o posicionamento do paciente e duração do procedimento, PIC aumentada, idade avançada, duração da cirurgia e anestesia. Portanto, estratégias desenvolvidas para minimizar os efeitos desses fatores devem ser consideradas pelos anestesiológicos. Essas estratégias podem incluir monitorização neurológica e hemodinâmica avançada durante a cirurgia, com o objetivo de meticoloso controle e manutenção da oxigenação cerebral regional e dos parâmetros cardiovasculares e pulmonares dentro de limites fisiológicos.

Além da incidência de DCPO após PRRA, Ozturk et al.¹⁶ realizaram análise estatística robusta da aplicação potencial do nível plasmático da proteína S100B como marcador de lesão cerebral e DCPO nessa população. Os achados dos autores corroboraram pesquisa anterior demonstrando que

S100B pode prever com precisão DCPO após cirurgia cardíaca e não-cardíaca.²⁰ De fato, os autores observaram aumento de cinco vezes no nível de proteína S100B 30 minutos após a cirurgia em pacientes com DCPO. Embora alguns relatos indiquem que a elevação dos níveis de S100B seja transitória com pico de concentração sérica ocorrendo nos minutos iniciais até horas após a cirurgia,¹⁴ Ozturk et al.¹⁶ verificaram que os níveis séricos de S100B ainda estavam aumentados até 24 horas após PRRA. Chama atenção a análise da curva ROC (do inglês, *Receiver Operating Characteristic*) realizada pelos autores, citando alguns valores de limiar ou de corte para S100B como preditores de DCPO. Resumindo, os autores mostraram que um valor de corte de 1,35 ng.mL⁻¹ para S100B 30 minutos após a cirurgia apresentava sensibilidade de 94,4% e especificidade de 86,4% na previsão de DCPO no dia 7. Um valor de corte de 1,55 ng.mL⁻¹ para S100B aos 30 minutos após a cirurgia apresentava sensibilidade de 85,7% e especificidade de 87,3% para DCPO aos 3 meses.

O estudo de Ozturk et al.¹⁶ certamente apresenta algumas limitações relevantes, incluindo alguma controvérsia relacionada aos critérios para o diagnóstico de DCPO, avaliação da função cognitiva até 3 meses e seguimento relativamente curto para estudos de DCPO. Entretanto, esse interessante estudo acrescenta novas informações à crescente evidência reconhecendo a S100B como biomarcador de lesão de SNC e sua precisão para detectar DCPO após cirurgia cardíaca e não cardíaca. Ressalta-se que os autores demonstraram que a concentração sérica de proteína S100B também poderia ser usada como marcador bioquímico de DCPO em pacientes submetidos a cirurgia robótica. Apesar dos muitos estudos sobre o papel da S100B como biomarcador de lesão cerebral ou disfunção do SNC, ainda permanece alguma controvérsia quanto à sua aplicação de rotina na prática clínica. O importante é que o reconhecimento precoce de pacientes que apresentam risco aumentado para DCPO é essencial para uma oportuna intervenção, que vise minimizar lesão ao SNC tanto durante quanto após a cirurgia. Portanto, futuros estudos e diretrizes devem se concentrar em uma melhor definição dos valores de corte da concentração de proteína S100B em diferentes situações clínicas para implementar recomendações com base em evidências sobre seu uso no contexto cirúrgico.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS, ISPOCD Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*. 2009;110:548–55.
2. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2001;344:395–402.
3. Evered LA, Silbert BS. Postoperative cognitive dysfunction and noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2018;127:496–505.
4. Olotu C. Postoperative neurocognitive disorders. *Curr Opin Anesthesiol*. 2020;33:101–8.

5. Danielson M, Wiklund A, Granath F, et al. Neuroinflammatory markers associate with cognitive decline after major surgery: Findings of an exploratory study. *Ann Neurol*. 2020;87:370–82.
6. Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, Moller JT. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43:459–500.
7. Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS, et al. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33:681–9.
8. Böhmer AE, Oses JP, Schmidt AP, et al. Neuron-specific enolase S100B, and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2011;68:1624–30.
9. Schmidt AP, Tort AB, Amaral OB, et al. Serum S100B in pregnancy-related hypertensive disorders: a case-control study. *Clin Chem*. 2004;50:435–8.
10. Valentin LS, Pereira VF, Pietrobon RS, et al. Effects of single low dose of dexamethasone before noncardiac and nonneurologic surgery and general anesthesia on postoperative cognitive dysfunction—a phase iii double blind, randomized clinical trial. *PLoS One*. 2016;11:e0152308.
11. Zbóril S, Schmidt AP, Oses JP, Wiener CD, Portela LV, Souza DO, Auler JOC, Junior, Carmona MJC, Fugita MS, Flor PB, Cortopassi SRG. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of postoperative cognitive dysfunction in aged dogs: a case-control study. *Vet Anaesth Analg*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaa.2020.06.002>.
12. Langeh U, Singh S. Targetting S100b Protein as a Surrogate Biomarker and Its Role in Various Neurological Disorders. *Curr Neuropharmacol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.2174/1570159X18666200729100427>, in press.
13. Kok WF, Koerts J, Tucha O, Scheeren TW, Absalom AR. Neuronal damage biomarkers in the identification of patients at risk of long-term postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2017;72:359–69.
14. Arrais AC, Melo LH, Norrara B, et al. S100B protein: general characteristics and pathophysiological implications in the Central Nervous System. *Int J Neurosci*. 2020;19:1–9.
15. Michetti F, D'Ambrosi N, Toesca A, et al. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. *J Neurochem*. 2019;148:168–87.
16. Ozturk NK, Kavakli AS, Arslan U, Aykal G, Savas M. S100B level and cognitive dysfunction after robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy procedures: a prospective observational study. *Rev Bras Anesthesiol*. 2020;70:573–82.
17. Bruggemans EF. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: Pathophysiological mechanisms preventive strategies. *Neth Heart J*. 2013;21:70–3.
18. Hovens IB, Schoemaker RG, van der Zee EA, Absalom AR, Heine-man E, van Leeuwen BL. Postoperative cognitive dysfunction: involvement of neuroinflammation and neuronal functioning. *Brain Behav Immun*. 2014;38:202–10.
19. Awad H, Walker CM, Shaikh M, Dimitrova GT, Abaza R, O'Hara J. Anesthetic considerations for robotic prostatectomy: a review of the literature. *J Clin Anesth*. 2012;24:494–504.
20. Peng L, Xu L, Ouyang W. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e79624.

André P. Schmidt ^{a,b,c,d,e,*} e Maria José C. Carmona^f
^a Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Serviço de Anestesia e Medicina Perioperatória, Porto Alegre, RS, Brazil

^b Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS), Departamento de Bioquímica, Porto Alegre, RS, Brazil

^c Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), Santa Casa de Porto Alegre, Serviço de Anestesia, Porto Alegre, RS, Brazil

^d Hospital Nossa Senhora da Conceição, Serviço de Anestesia, Porto Alegre, RS, Brazil

^e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, RS, Brazil

^f Disciplina de Anestesiologia, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

* Autor para correspondência.

E-mail: aschmidt@ufrgs.br (A.P. Schmidt).